

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-132522

(43)Date of publication of application : 25.05.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/555

A61K 31/555

(21)Application number : 62-291563

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 18.11.1987

(72)Inventor : KUREBAYASHI YOICHI
OSADA YASUAKI
IKEDA TAKUYA
AKASAKI MORIAKI
MASAYASU HIROYUKI

(54) REMEDY FOR DISEASES OF DIGESTIVE TUBE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a remedy against diseases of digestive tube free from side effects, having excellent protecting action on mucosa of digestive organ, containing 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one or a salt thereof.

CONSTITUTION: 2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one or a salt thereof as an active ingredient is blended with additives such as an excipient, binder, disintegrator and solubilizer and pharmaceutically manufactured by a conventional procedure to give the aimed substance. The substance may be prepared into a dosage form such as tablet, capsule, powder, granule, syrup or injection. A dose is 100W2,000mg, preferably 200W1,000mg per adult daily by oral administration.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 平1-132522

⑤ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/555識別記号
ACL
ACJ庁内整理番号
7375-4C
7375-4C

④ 公開 平成1年(1989)5月25日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 消化管疾患治療剤

⑮ 特 願 昭62-291563

⑯ 出 願 昭62(1987)11月18日

⑰ 発 明 者 樽 林 陽 一 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 発 明 者 長 田 恭 明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 発 明 者 池 田 卓 也 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 発 明 者 赤 崎 盛 昭 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 発 明 者 政 安 裕 之 東京都中央区八丁堀2丁目8番5号 第一製薬株式会社内

⑰ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

消化管疾患治療剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンまたはその生理学的許容塩を含有する消化管疾患の予防および治療剤

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を含有する消化管疾患の予防および治療剤に関する。

(従来の技術)

従来の消化管疾患用剤としては、制酸剤、抗コリン剤およびH₂ブロッカー等の胃液分泌抑制剤、粘膜防御因子賦活剤等をあげることができる。しかしながら、これらの薬剤は未だ臨床的に充分満足できるものではない。

化合物Aはグルタチオンペルオキシダーゼ様抗

酸化作用および抗炎症作用を有することが知られている(バイオケミカル ファーマコロジー Vol. 33 NO.20 3235-3239, 3241-3245(1984))。

しかしながら、かかる作用は消化管疾患の治療及び予防効果と関連性を有するものではない。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、新規な消化管疾患の治療剤を見出すべく鋭意検討した結果、本発明を完成した。

(発明の構成)

本発明は、化合物A又はその生理学的許容塩を有効成分とする消化管疾患の予防及び治療剤に関する。

本発明にかかわる消化管疾患としては、食道炎、食道潰瘍、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腸炎、胃腸管出血等をあげることができ、中でも好ましい治療効果を期待しうるものとして胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等をあげることができる。

本発明にかかわる化合物Aは、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等の添加剤と共に公知の製剤

技術により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等の剤型とすることができる。

製剤の具体的処方例を下記に示す。

錠剤

化合物 A	50 mg
カルボキシメチルセルロース	25 mg
でんぷん	5 mg
結晶セルロース	40 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

計 122 mg

化合物 A は通常経口又は非経口投与される。化合物 A の投与量は、経口投与の場合成人 1 人当たり通常 100～2000mg/日、好ましくは 200～1000 mg/日の範囲であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

化合物 A の毒性は、マウスおよびラットに経口又は腹腔内投与で検討した結果、下記の LD₅₀ (mg/kg) 値で示されている通り極めて低毒性のものであり、又高用量投与時の所見として、副作用的に問題となるものは認められなかった。

44, 269-281(1987) 参照)。

化合物 A は 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液(以下、0.5%CMC)に懸濁し、10、30 または 100mg/kgの投与量で胃粘膜障害惹起 30分前に経口投与した。投与液量は 5ml/kgに一定し、病態対照群には同量の 0.5%CMCのみを経口投与した。

塩酸アルコール投与一時間後に、動物をエーテル麻酔下で放血致死せしめ、胃を摘出した。直ちに 3%緩衝ホルマリン液 8 mlを胃内に注入した後、同ホルマリン液中に 30分前後浸漬し軽固定した。固定終了後、大弯に沿って切開し、胃粘膜に生じた壊死病変部の長さ(mm)をノギスで計測して一匹当りの総和を病変指数とした。結果を表 2 に示した。

表 1 急性毒性

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p.o.	> 6810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 6810
	i.p.	580

(発明の効果)

化合物 A は胃粘膜障害モデルにおける胃粘膜壊死形成を有意かつ著明に抑制した。従って、化合物 A は消化管疾患の予防及び治療剤として優れたものである。

以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

アルコールによる胃粘膜壊死形成に対する化合物 A の効果

Sprague-Dawley系ラット(6週令、体重 160～180g、雄)を 24 時間絶食後、実験に供した。胃粘膜壊死は塩酸-アルコール(80% エタノール-150mM 塩酸液)1 mlを経口投与することにより惹起した(K.Takeuchi, et al., Japan. J. Pharmacol.

表 2

処置	N	病変指数 ^a	抑制率(%) ^b
病態対照群 (0.5%CMC)	6	75.1 ± 10.4	—
化合物 A 10 mg/kg	6	35.4 ± 11.0	53
化合物 A 30 mg/kg	6	8.0 ± 2.4	89
化合物 A 100 mg/kg	6	4.7 ± 3.0	94

a) 平均値 ± 標準誤差

b) 抑制率(%) = 100 ×

$\frac{(\text{対照群の病変指数} - \text{薬物処置群の病変指数})}{\text{対照群の病変指数}}$

**) $P < 0.01$ vs. 対照群 (Dunnet's multiple comparison)

上表から明らかなように、塩酸-アルコールによる胃粘膜壊死モデルにおいて、化合物 A の前処置により病変形成は有意かつ用量依存的に抑制された。また、100mg/kg投与時の病変形成抑制効果は極めて強力であり、抑制率は 94%に達した。

実施例 2

0.6N塩酸による胃粘膜壊死形成に対する化合物

A の効果

Sprague-Dawley系ラット(7週令、体重170～200g、雄)を24時間絶食し、実験に供した。胃粘膜壊死は0.6N塩酸1mlを投与することにより惹起した(K.Takeuti et al., Japan. J. Pharmacol. 44, 335-344 (1987) 参照)。

化合物Aは0.5%CMCに懸濁し、10、30または300mg/kgの投与量で胃粘膜障害惹起30分前に経口投与した。投与液量は5ml/kgに一定し、病型対照群には同量の0.5%CMCのみを経口投与した。

0.6N塩酸投与1時間後に、動物をエーテル麻酔下で放血致死せしめ、胃を摘出した。直ちに、3%緩衝ホルマリン液8mlを胃内に注入した後、同ホルマリン液中に30分間前後浸漬し軽固定した。固定終了後、実施例1の場合と同様に胃粘膜に生じた壊死病変部の長さを計測し、病変指数とした。結果を表3に示した。

有意かつ著明に抑制された。このことから、化合物Aが消化管粘膜保護作用を有していることが明らかとなり、化合物Aがすぐれた消化管疾患の予防及び治療効果を有することが確認された。

表 3

処 置	N	病変指数 ^{a)}	抑制率(%) ^{b)}
対照群 (0.5%CMC)	6	86.7 ± 15.9	—
化合物A 10 mg/kg	6	35.3 ± 11.8	59
化合物A 30 mg/kg	6	11.3 ± 3.4	87
化合物A 100 mg/kg	6	3.5 ± 2.1	96

a) 平均値±標準誤差

b) 抑制率(%) = $100 \times$

$\frac{(\text{対照群の病変指数} - \text{薬物処置群の病変指数})}{\text{対照群の病変指数}}$

**) $P < 0.01$ vs. 対照群 (Dunnett's multiple comparison)

上表から明らかなように、0.6N塩酸による胃粘膜壊死モデルにおいても化合物Aの前処置により病変形成は有意かつ用量依存的に抑制された。また、100mg/kg投与時の病変形成抑制効果は極めて強力であり、抑制率は96%に達した。

上記の結果から明らかなように、化合物Aを投与することにより胃粘膜における壊死病変形成が